

UNIVERSITÉ DE PARIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HÔTEL-DIEU

---

ANNÉE 1971

N° 72

THÈSE

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

par

CREUSOT Hubert

Né le 11 Février 1942, à Nangis (Seine-et-Marne).

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE EXPÉRIMENTALE  
SUIVANT LA MÉTHODE DE P. ZEEK.

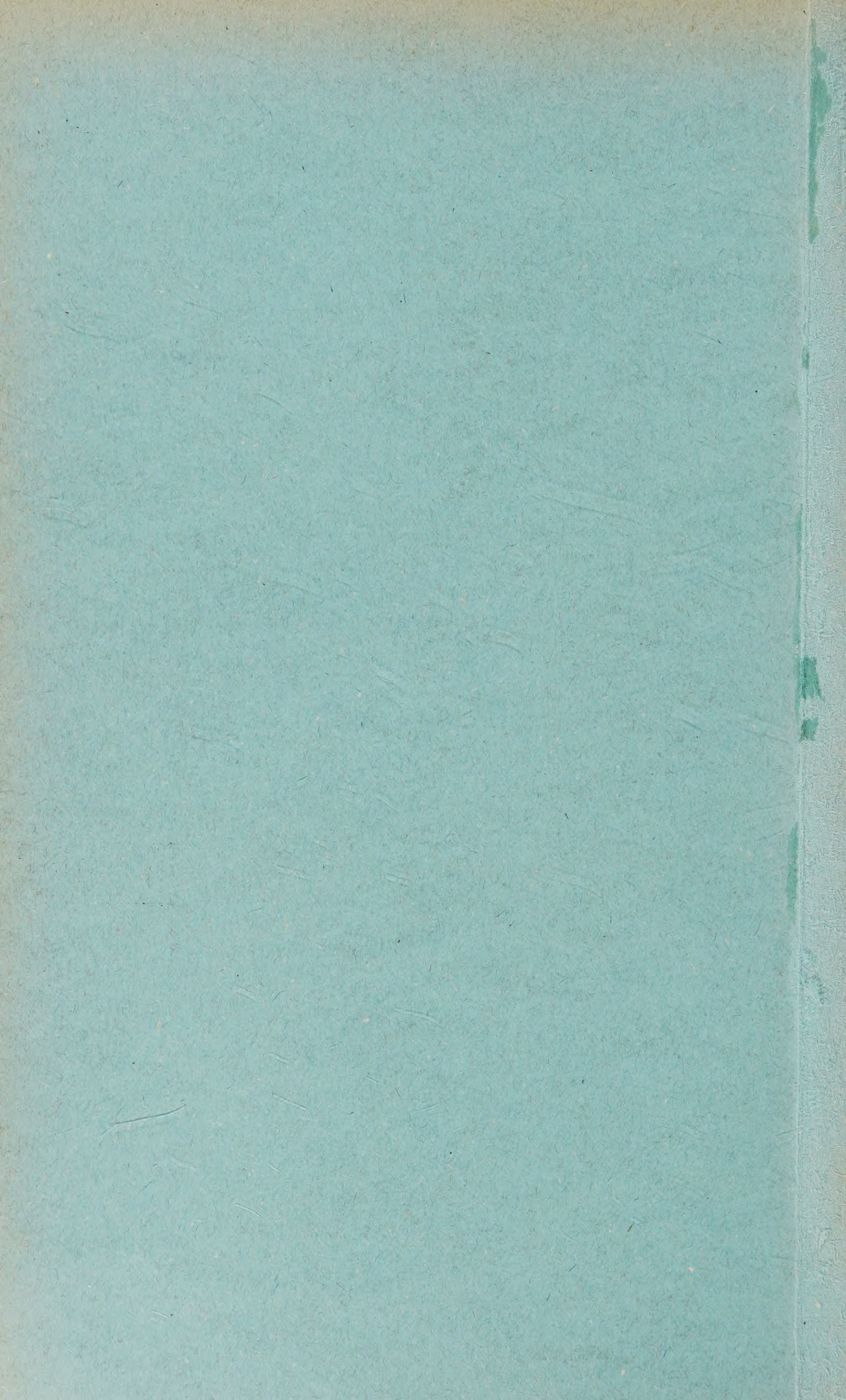
---

Président : Mr. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

---

DUPUYTREN - COPY  
9, Rue Dupuytren  
PARIS (6°)

1971



UNIVERSITÉ DE PARIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HÔTEL-DIEU

---

ANNÉE 1971

N°

**THÈSE**

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

par

**CREUSOT Hubert**

Né le 11 Février 1942, à Nangis (Seine-et-Marne).

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE EXPÉRIMENTALE  
SUIVANT LA MÉTHODE DE P. ZEEK.**

---

Président : Mr. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

---

DUPUYTREN - COPY  
9, Rue Dupuytren  
PARIS (6°)  
1971

UNIVERSITÉ DE PARIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HÔTEL-DIEU

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme de Docteur

en

CHIRURGIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mars 1904

Présidente et rapporteur publique



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE LA PÉRIANTHÈSE NOUVELE EXPERIMENTALE  
SUIVANT LA MÉTHODE DE R. ZIEGLER

Président : M. L. KUIJPER, ANCIEN PRÉSIDENT

CHIRURGE EN CHEF  
HÔTEL-DIEU  
PARIS

CETTE THESE EST DEDIEE :

- à mes Parents,
- à Mr. l'Abbé EVRARD,
- à ma Femme et sa Famille,
- à mes Frères et Soeurs,

en remerciement pour tout ce  
qu'ils m'ont donné.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON

qui a bien voulu nous faire  
l'honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse,

En témoignage de notre  
respectueuse gratitude.



Au Docteur Jacques ROGE

qui nous a inspiré et guidé  
tout au long de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression  
de notre profonde reconnais-  
sance.

Au Docteur Etienne MARTIN

qui a bien voulu examiner tou-  
tes les pièces anatomiques de  
ce travail.

Qu'il soit remercié pour son  
aide et l'accueil bienveillant  
qu'il nous a toujours réservé.

A Madame le Docteur de ROISSARD

qui a bien voulu nous aider  
tout au long de cette expéri-  
mentation.

Qu'elle trouve ici l'expression  
de notre reconnaissance.

Au Docteur MATUCHANSKI

qui avait commencé ce travail.

Qu'il soit remercié ici pour  
son aide et ses conseils qu'il  
ne nous a jamais refusés.



A Mademoiselle ROUCHON

A Madame CATULESKO

A Mademoiselle MONTFORT

et à tout le Personnel du Laboratoire

Sans leur dévouement  
toujours constant, ce  
travail n'aurait pu voir  
le jour.



## A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

### STAGES

Monsieur le Professeur FAUREL, in memoriam

Monsieur le Professeur LENEGRE

Monsieur le Professeur MEYER

### EXTERNAT

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Docteur BRICOUD

Monsieur le Professeur ETIENNE

Monsieur le Docteur FRILEUX

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANÇON,

Monsieur le Professeur LEFEVRE

Monsieur le Docteur MAZARS

Monsieur le Professeur ROGÉ

Monsieur le Docteur SALET



A NOS CONFÉRENCIERS :

Monsieur le Docteur MODIGLIANI

Monsieur le Docteur ROSEN

Monsieur le Docteur ZAMETH



A Madame le Docteur GOUITA

A Monsieur le Docteur EMERY

dont la sympathie nous fut  
d'un précieux secours.



CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA PERIARTERITE NOUEUSE EXPERIMENTALE DU RAT  
SUIVANT LA METHODE DE P. ZEEK



## INTRODUCTION

Depuis la description princeps de la périartérite noueuse par KUSSMAÛL et MAÏER en 1866, un certain nombre de progrès ont été réalisés dans la compréhension de la maladie.

Néanmoins, il persiste de nombreuses inconnues concernant la physiopathologie de cette grande collagénose.

Comme il s'agit d'une affection relativement rare et difficile à étudier chez l'homme, car l'intensité des symptômes lors des poussées évolutives conduit à mettre en oeuvre rapidement des traitements anti-inflammatoires, il paraît plus commode de procéder à des recherches à partir de la maladie expérimentale.

Or, il se trouve que P. ZEEK, de 1943 à 1947, est parvenue à créer chez le rat des périartérites noueuses qui se sont révélées être histologiquement absolument identiques à la maladie humaine. La similitude des aspects histologiques est telle que c'est en partant de son expérimentation que P. ZEEK a pu isoler la périartérite noueuse du vaste groupe des vascularites allergiques que d'aucuns avaient tendance à confondre avec la maladie de KUSSMAÛL-MAÏER.

Notre travail a pour objet de préciser les circonstances d'apparition de la périartérite noueuse expérimentale de P. ZEEK.

Essayer de déterminer les raisons pour lesquel-

les la maladie du rat apparaît ou n'apparaît pas, pouvait faire espérer trouver une orientation dans l'étude physiopathologique de la maladie humaine. D'autre part, reconnaître les conditions qui permettent d'obtenir le plus sûrement et dans le maximum de cas les lésions spécifiques constituait à nos yeux de précieux renseignements pour la poursuite des recherches concernant cette maladie.

## PLAN GENERAL

---

Dans un premier chapitre, nous envisagerons l'historique de cette maladie :

- d'abord historique clinique,
- puis historique de la périartérite noueuse à travers :
  - . les différentes théories physio-pathologiques qui ont été proposées,
  - . et les différentes expérimentations qui s'y rattachent.

Dans un second chapitre :

- nous ferons un bref rappel de la clinique de la PAN, avec tout son polymorphisme déconcertant ;
- nous envisagerons les examens complémentaires qui peuvent aider au diagnostic de cette maladie.

Dans un troisième chapitre :

- nous rappellerons les lésions macroscopiques et histologiques de la maladie humaine,
- et nous définirons les lésions élémentaires spécifiques.

Dans un quatrième chapitre :

- nous envisagerons la méthode, les résultats et les commentaires des expérimentations de P. ZEEK et de ses collaborateurs.

Dans un cinquième chapitre :

- nous expliquerons quels ont été nos méthodes, nos résultats et essaierons d'en tirer quelques conclusions.

Conclusions.

Bibliographie.

---

## HISTORIQUE

= Déjà, en 1755, MATANI, puis Von ROKITANSKI, en 1852 (27) avaient constaté, au cours d'autopsies, la présence de nodules sur les petites artères.

= Mais il fallut attendre KUSSMAUL et MAÏER (43), en 1866, pour pouvoir rattacher ces constatations anatomiques à un syndrome clinique spécifique et donner à cette maladie le nom qu'elle porte encore.

= L'observation princeps était celle d'un jeune homme présentant :

- . altération de l'état général : fièvre, amaigrissement, asthénie et paresthésies suivies progressivement de paralysies extensives ;

- . une artérite nécrosante ;

- . et une atteinte rénale.

Les auteurs parlent alors d'"une maladie des artères, jusque là inconnue, accompagnée de paralysies rapidement progressives et d'un mal de Bright". A la vérification, ils constatent :

"Un épaississement particulier d'innombrables petits rameaux artériels, épaississement qui, en règle générale, se présente sous forme de petites nodosités et aussi, mais plus rarement, de façon diffuse".

Pensant que l'affection commençait par une infiltration inflammatoire de l'adventice, ils lui

donnèrent le nom de périartérite noueuse.

= FERRARI (22), en 1903, puis d'autres auteurs anglo-saxons, en particulier DICKSON, mettent le point de départ de l'affection dans la média et proposent le nom de polyartérite noueuse (Polyarteritis nodosa).

= La première observation française, publiée en 1928, sera le fait de MM. DEBRE, LEROUX, LELONG et Melle GAUTHIER-VILLARS (19).

Le nombre de cas décrits augmentera rapidement, grâce à la possibilité de faire le diagnostic du vivant du malade par la biopsie musculaire et à la définition, par GRUBER (30) en 1925 et ARKIN (3) en 1930, de la lésion histologique fondamentale : artériolite segmentaire à nécrose fibrinoïde.

= 1942 : KLEMPERER, POLLACK et BAEHR (99) font rentrer la PAN dans la catégorie des collagénoses.

= Devenant maladie "à la mode", la PAN voit sa symptomatologie faire l'objet d'un sérieux inventaire au cours du XXXIème Congrès français de Médecine à Paris, en 1957, et devant une tendance à porter le diagnostic de PAN pour toutes lésions histologiques associant nécrose fibrinoïde et granulome inflammatoire, une étude critique de chaque cas permit d'aboutir à la notion de "vascularite nécrosante" où, outre la PAN, on retrouve :

- . l'angéite de sensibilisation,
- . l'angéite granulomateuse allergique,
- . la granulomatose allergique de Wegener,
- . l'artérite de la polyarthrite rhumatoïde,
- . les formes artéritiques du LED et de la dermatomyosite,
- . l'artérite temporale,
- . et les formes cardiaques malignes du RAA.

D'autre part, les tentatives de production expérimentale de lésions musculaires plus ou moins proches de la PAN devaient amener les auteurs à rechercher l'étiologie de cette maladie. Dans cette optique, on doit évoquer plusieurs étapes successives.

### THEORIE INFECTIEUSE

Tout d'abord, on soulèvera l'hypothèse d'une origine infectieuse, soulevée par KUSSMAUL et MAIER (43), soutenue par WEICHSELBAN, CHVOSTECK, GRAF, SCHMORL. Une origine syphilitique de la maladie eut un moment de faveur : mais l'anamnèse ne retrouvant, dans bien des cas, aucun contact avec le tréponème, et les lésions macroscopiques et histologiques très différentes de l'artérite syphilitique obligèrent bientôt à rejeter cette hypothèse.

De nombreux germes furent retrouvés dans les lésions des PAN : gonocoques, streptocoques, staphylocoques ; mais inoculations et cultures restèrent toujours négatives, éliminant une cause bactérienne classique.

VAN HAUN (1920) (37), puis HARRIS et FRIEDRICH (35) pensent, en inoculant des cobayes ou des lapins, pouvoir déterminer l'origine virale de la maladie ; mais les atteintes vasculaires obtenues sont peu spécifiques et atteignent également le poumon. Ces expériences ne purent être reproduites ultérieurement. Cette idée d'une origine virale, soutenue également par MARINESCO, PAULIAN et DRAGANESCO (1923) (48), fut donc abandonnée.

Dans la même lignée, BACKMAN (4) fait de la PAN une infection spécifique, après avoir remarqué une élévation du taux des antistreptolysines. Et EHRS-TRÖM (21) suggère qu'il pourrait s'agir d'une réaction au comportement antigénique de certaines bactéries ou de leurs produits de dégradation.

### THEORIE ALLERGIQUE

Elle fut avancée, dès 1923, par GRUBER (30) qui, devant l'éosinophilie importante observée au cours des PAN et la fréquence de leur survenue chez des asthmatiques ou sur un terrain allergique, faisait de cette maladie une réaction hyperergique du système artériel à des toxi-infections diverses.

En 1937, CLARK et KAPLAN (14) retrouvent des lésions type PAN au niveau des testicules et du coeur de deux malades décédés peu après une maladie sérique, et de nombreux auteurs par la suite accusèrent de multiples substances telles que les sulfamides, les dérivés iodés, la diphénylhydantoïne, la pénicilline, de déclencher des PAN.

Expérimentalement, outre KLINGE (1930) (18) et VAUBEL (1932) (92), qui obtiennent par administration au lapin de sérum équin des lésions "qui ressemblent à celles de la PAN ou de la thrombo-angéite oblitérante et plus encore à l'artérite rhumatismale", c'est surtout RICH et GREGORY (63) qui, en 1942, en injectant du sérum équin I.V. à des lapins, pensent déterminer des lésions typiques de PAN.

Mais en 1937, SMITH et ZEEK (82) établissent avec certitude que les lésions ainsi obtenues ne sont pas celles de la PAN et parlent d'angéite de sensibilisation.

En 1949, MORE et MAC LEAN (50) éliminent également la survenue de PAN par cette méthode.

### THEORIE HYPERTENSIVE

Presque depuis le début de son histoire, la PAN fut liée cliniquement à l'HTA qui se rencontre dans plus de la moitié des cas, et MEYER (1), en 1878, KLEMPERER et OTANI (1) en 1931, FARH (1) en

1941, font cette même corrélation. Mais déjà VON HAUN (37) faisait remarquer que, vu la fréquence de l'HTA, la PAN devrait être beaucoup plus souvent rencontrée. Des travaux ultérieurs devaient permettre de différencier les lésions vasculaires de la PAN de celles de l'HTA maligne, celle-ci touchant essentiellement les artérioles et réalisant au niveau du rein des aspects différents de ceux de la PAN.

En 1951, WILLENS et GLYNN (1) pensent que l'HTA favoriserait l'apparition de la PAN. Elle agirait comme un facteur de pénétration, insuffisant au niveau des grosses artères à paroi épaisse. Les lésions de PAN seraient focales, parce que les zones de bifurcation, les plus atteintes, sont les zones d'HTA maxima.

Du point de vue expérimental :

1936 : CHILD (99) observe, chez le chien, après 8 mois d'HTA sévère par constriction de l'artère rénale, des lésions de PAN.

1939 : WILSON et BYRON (99) obtiennent, par compression des artères rénales chez le rat, des artérites nécrosantes aiguës, mais aussi des lésions de PAN.

Les plus belles lésions macroscopiques et histologiques de PAN seront obtenues par SMITH et ZEEK, de 1943 à 1947 (81-82) ; nous verrons plus loin le détail de cette expérimentation.

Ce travail sera repris par plusieurs auteurs, dont KIPKIE (39) et MASSON (39), qui confirment l'importance de l'infection ajoutée à l'HTA; SCHLOSS en 1948 suggérait que les lésions de PAN des rats hypertendus pourraient être causées par l'association d'une élévation de la pression artérielle à la sécrétion de rénine ou d'angiotensine qui se comporterait comme un antigène.

SELYE (73), qui administrait à des rats néphrectomisés d'un seul côté, soit de la Doca, soit de l'hormone somatotrope, soit un régime riche en sel et

en protéines, pensait que la PAN était une maladie de l'adaptation ; les agressions répétées déviaient la sécrétion cortico-surrénale, vers une hyperproduction de minéralo-corticoïdes, ce qui rejoint les travaux de ROSKAM (1953) (69) qui avait remarqué une élévation de l'élimination urinaire des corticoïdes réducteurs et des 17 cétostéroïdes au cours des poussées de PAN.

GOLBERGER (27) invoque la coexistence :

- d'un hyperaldostéronisme cause d'HTA et d'oedème de la paroi vasculaire ;

- d'une insuffisance rénale, entraînant une baisse de l'inactivation de l'aldostérone.

La localisation des lésions serait liée à une fixation des antigènes par la fibre musculaire.

SMITH et GUM (83) pensent que les facteurs déclenchants pourraient être "les produits des mastocytes ou leurs produits de dégradation ou quelques combinaisons de ceux-ci".

### THEORIE IMMUNOLOGIQUE

En 1956, MELLORS et ORTEGA (1) affirment avoir trouvé un dépôt de globuline fluorescente anti-gammaglobuline dans les artères d'un malade atteint de PAN.

En 1959, PIOMELLI (1) met en évidence les propriétés antigéniques des extraits endothéliaux, mais cette réaction est aspécifique, car liée à la présence dans le sérum des malades d'un facteur précipitant les gammaglobulines.

En 1962, PARONETTO (1) détermine le passage dans les parois artérielles, et notamment au niveau des manchons musculaires des artères de petit et moyen calibre, de certains constituants du sérum tels que IgM, fibrinogène et albumine.

Derniers en date, GÖCKE et collaborateurs (25) constatent des PAN, cliniques et histologiques, chez des sujets atteints d'hépatite virale et chez lesquels on a retrouvé l'antigène Australie. Ils mettent en évidence des Immuns complexes du sérum (qui seraient des anticorps anti-antigène Australie) sur 3 des 4 malades porteurs d'antigène Australie, par une méthode sérologique, ainsi que par des études en ultracentrifugation et microscopie électronique.

Ces complexes sont constitués d'antigène Australie associé à des immunoglobulines qui sont des IgM et bêta-1 C-globulines.

L'immunofluorescence sur les tissus artériels a démontré que les complexes Immunoglobuline et antigène Australie se déposaient dans les parois artériolaires.

Enfin, plus près de nous, MM. ROGÉ, MARTIN, CROZIER et PIERRE BOURGEOIS (15-66) réussissent à déclencher chez le lapin une PAN par administration de sérum de malade en poussée. Ces auteurs pensent qu'il existe dans le sang une substance pathogène pour les artères musculaires dont le taux augmente au moment des poussées de la maladie.

Cette substance serait capable d'une reproduction passive des lésions de PAN et non d'une transmission effective de la maladie. Cette hypothèse rejoint une constatation de ZEEK qui avait remarqué que, lorsqu'un vaisseau atteint de PAN se "situe dans le tissu graisseux du hile d'un viscère, on trouve une nette prolifération histiocytaire dans la graisse environnante, comme s'il y avait diffusion d'une substance toxique à partir de la paroi vasculaire".

De même, D'ALARÇON, SEGOVIA et AL. BROWN (1), à la Mayo-Clinique, pensent que tant l'évolution clinique que les constatations anatomiques orientent vers l'existence d'un facteur constant, mais fluctuant, qui lèse différents groupes d'artère à des moments différents.

Dans l'hypothèse d'une déviation métabolique, des études sont poursuivies sur la dégradation de la tyrosine et de la phényl-alanine en un métabolite particulier d'acide 2-5 déhydroxy-phényl-pyruvique, que l'on rencontre dans les urines d'un malade sur deux atteints de PAN.

#### EN CONCLUSION :

Il est actuellement difficile de donner une théorie pathogénique qui recouvre tous les faits. Néanmoins, il apparaît de plus en plus que la PAN serait une maladie dont les lésions spécifiques correspondraient au dépôt d'Immun-complexes dans les parois artériolaires.

L'antigène Australie pourrait être un des antigènes en cause, mais il n'est pas exclu qu'il ne soit pas le seul, puisque, dans les études de COOK et collaborateurs, il n'a été retrouvé que chez 4 patients sur 11 atteints de PAN.

D'ailleurs, la description de PAN, chez des personnes sensibilisées à certaines substances comme des essences végétales (78-95-96) ou à certains champignons, constitue des arguments en faveur de la pluralité des antigènes qui seraient susceptibles d'être responsables de l'apparition de ce qui serait un syndrome caractérisé par un tableau clinique et histologique particulier. L'apparition de ce syndrome serait peut-être favorisée par des "conditions particulières du terrain". C'est ainsi que des auteurs israéliens (YUST et coll. (97)) auraient récemment mis en évidence "un pouvoir cytotoxique particulier" du sérum des malades atteints de PAN, que ces patients soient ou non en poussée de la maladie.

## C L I N I Q U E

Nous nous attacherons à rappeler le tableau le plus caractéristique de la PAN, tout en sachant la fréquence des formes atypiques ou incomplètes.

Il ne semble pas y avoir de prédisposition raciale ni de localisation géographique de la maladie. Elle frappe à tout âge, tout en étant relativement rare et difficile à dépister chez le nourrisson.

La diffusion de l'atteinte artérielle et la répartition viscérale imprévisible aboutissent à une extrême pluralité sémiologique ; mais la maladie répond grossièrement au schéma général des connectivites, avec :

- atteinte importante de l'état général ;
- fréquence des manifestations algiques, nerveuses, musculaires et articulaires ;
- possibilité d'atteintes cutanées et viscérales multiples.

### Signes généraux

Ils représentent souvent l'essentiel du début de la maladie, dont ils ponctuent également les vagues évolutives avec :

- fièvre, soit irrégulière avec clocher à 40°, soit permanente aux alentours de 38°, rappelant une maladie infectieuse,
- asthénie,
- pâleur,

-- amaigrissement rapide et important.

### Manifestations nerveuses

Les atteintes portent plus principalement sur le système nerveux périphérique plutôt que le système nerveux central. Le tableau le plus évocateur est celui de la mononévrite multiple. Il s'agit d'atteinte tronculaire à manifestations motrices et sensitives. Le plus souvent, elles s'installent sous la forme de douleurs tenaces, rebelles, très intenses, avec troubles de la sensibilité objective, et progressivement s'installe une paralysie avec amyotrophie rapide.

Les manifestations centrales sont plus rares et moins typiques, qu'il s'agisse d'hémiplégie aiguë, de syndrome disséminé ou d'atteinte méningée.

Au niveau de l'oeil : paralysies oculo-motrices, hémianopsie, lésions du tractus uvéal ; au fond d'oeil, outre les lésions de rétinite hypertensive, on peut observer un décollement de la rétine qui, associé à des nodules dysoriques et à des intumescences choroïdiennes exsudatives, est très caractéristique.

### Manifestations musculaires

L'atteinte musculaire est fréquente, pouvant aller des simples myalgies soulagées par le repos à de véritables polymyosites évoluant par poussées et aboutissant à l'atrophie musculaire.

Elle peut s'accompagner d'oedème musculaire, segmentaire et fugace, mais récidivant.

### Manifestations cutanées

Elles sont relativement rares, mais deux lésions ont une grande valeur quand elles existent ; ce sont :

- les nodules en chapelets artériels, décrits par KUSSMAUL et MAIER, profonds ou superficiels, pouvant être annoncés par du prurit ;

- le livedo racemosa ou reticularis.

Les éruptions érythémateuses ou urticariennes sont moins caractéristiques, mais présentent l'avantage d'être accessibles à la biopsie.

Nous pouvons rapprocher de ces lésions les œdèmes transitoires, réalisant des plaques d'aspect souvent inflammatoire.

### L'atteinte vasculaire

Elle se traduit essentiellement par une hypertension qui, présente dans deux tiers des cas, est en règle modérée.

On observe des gangrènes périphériques typiquement distales et parcellaires.

L'atteinte des coronaires, quasi constante à l'autopsie, est le plus souvent latente, sinon elle peut entraîner une insuffisance myocardique avec crises angineuses, et à laquelle peut s'associer une péricardite.

Enfin, on peut rencontrer des ruptures d'anévrismes superficiels ou profonds.

### L'atteinte rénale

Elle est très fréquente au cours de la maladie et de mauvais pronostic, car conduisant à l'insuffisance rénale. Elle peut réaliser un tableau de néphro-angiosclérose galopante. De toute façon, albuminurie et hématurie microscopique sont pratiquement constantes.

### L'atteinte respiratoire

Elle est intéressante par le rapport existant entre PAN et asthme. Celui-ci est parfois retrouvé dans les antécédents ou peut être récent et évoluer sous forme d'un "asthme permanent fébrile et cachectisant". Sinon, on rencontre parfois des atteintes pseudo-tuberculeuses ou des pleurésies à éosinophiles.

### L'atteinte digestive

Fréquente et très polymorphe, réalisant soit des tableaux dramatiques, soit des douleurs de type appendiculaire ou vésiculaire.

### L'EVOLUTION

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très capricieux, certaines formes ayant une évolution aiguë, progressive et rapide, d'autres se faisant par poussées successives, entrecoupées de mise en sommeil. L'évolution totale peut se faire sur plusieurs années.

La mort est l'aboutissement habituel de la maladie, le plus souvent dans un tableau progressif de cachexie ou lors d'un accident aigu.

Ainsi, l'association d'un état fébrile cachectisant :

- à des manifestations cutanées,
- à une polynévrite sensitive motrice ou une multinévrite,
- à une néphro-angiosclérose,

doit faire évoquer le diagnostic de PAN et mettre en route les examens biologiques qui, pour le moins, orienteront le diagnostic vers une collagénose.

- Elévation à l'électrophorèse des alpha-1, alpha-2, gamma-globulines, avec, parallèlement, élévation du taux de l'haptoglobine.

- Elévation des mucoprotéines sériques et la protéine C réactive.

- Une surcharge polysaccharidique du plasma.

- L'élévation de la vitesse de sédimentation est considérable lors des poussées et constitue un bon test pour suivre l'évolution de la maladie. De même, l'éosinophilie sanguine, relativement importante et associée à l'éosinophilie médullaire, augmente au cours des poussées et diminue au cours des rémissions, mais aussi lorsque l'évolution est mortelle.

Néanmoins, le seul élément de certitude ne peut être apporté que par l'examen anatomo-pathologique :

- soit d'un nodule cutané ou profond,
- soit d'un prélèvement musculaire,
- soit d'une pièce opératoire, en particulier un appendice ou une vésicule biliaire.

## TRATTEMENT

Actuellement, le traitement de la PAN repose sur deux armes d'efficacité relative :

- la corticothérapie,
- les antimalariques de synthèse.

Mais il n'en reste pas moins vrai que la PAN tue encore dans 80 % des cas, pour une durée moyenne de survie de 10 ans.



## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

### MACROSCOPIE

La PAN est "caractérisée anatomiquement par des lésions nécrotico-dégénératives, inflammatoires et prolifératives des parois des artères de petit et moyen calibre, qui altèrent l'irrigation sanguine des organes et des tissus" (FERNANDEZ - MALOSETTI). Maladie générale des artères de type musculaire, elle affecte simultanément ou successivement plusieurs secteurs vasculaires, d'où son polymorphisme et la grande diffusion des lésions.

### MACROSCOPIE

La lésion fondamentale typique réalise un petit nodule de couleur blanchâtre, de consistance variable selon le stade évolutif, siégeant sur les petites artères, en particulier au niveau de leur bifurcation. Par ailleurs, elle peut constituer un engainement plus diffus des vaisseaux.

Ces lésions peuvent être remarquées principalement au niveau des artères mésentériques, des coronaires, des artères rénales et hépatiques, de l'artère splénique.

Les lésions secondaires à ces lésions vasculaires sont de deux types :

- dilatations anévrysmales, pouvant se rompre et donner un hématome ;
- infarctissement viscéral d'aval.

A noter que les poumons sont exempts de lésions.

## HISTOLOGIE

Les lésions se rencontrent donc sur les artères de type musculaire. Sur le même vaisseau, ainsi que sur des vaisseaux différents, peuvent se rencontrer des lésions d'âge différent. Elles associent :

### - La nécrose fibrinoïde :

Touche la média et les couches les plus internes de l'adventice qui paraissent dissociées par une substance homogène présentant une affinité nette pour les colorations électives des mucopolysaccharides.

### - L'infiltrat inflammatoire :

Très intense dans l'adventice, mais pouvant s'étendre aux autres tuniques et même traverser les parois vasculaires pour former les manchons péri-vasculaires.

Il est formé de polynucléaires neutrophiles, d'éosinophiles, de lymphocytes et de plasmocytes. Dans les phases les plus avancées, l'infiltrat est surtout de type lymphomonocytaire.

### - Processus prolifératif :

Les fibroblastes dissocient le tissu musculaire résiduel et s'y substituent et peuvent participer à une éventuelle formation de thrombus dans la lumière du vaisseau.

En principe, dans la PAN on ne rencontre pas de cellules géantes.

## SEQUELLES

C'est la sclérose cicatricielle avec augmentation des fibroblastes, des fibres collagènes et réticulaires transformant l'artère en un bloc fibreux ou entièrement hyalin.

Enfin, la fragilité des parois explique la formation des anévrysmes et les lésions de l'endothélium, la formation des thrombi qui peuvent s'organiser secondairement.

La répartition des lésions est remarquable.

Les gros troncs artériels et les veines sont respectés.

Au niveau du poumon : les artères bronchiques sont couchées, mais non les artères pulmonaires.

Au niveau de la rate : atteinte au niveau du hile.

Les rameaux sous-épicardiques des coronaires sont plus souvent touchés que les branches intramurales.

Au niveau du rein, toutes les artères peuvent être touchées, mais avec une prédominance pour les interlobaires et les arciformes, les glomérules étant le siège de lésions associant nécrose fibrinoïde et infiltrat inflammatoire, avec prolifération des éléments de la capsule de Bowmann et formation semi-lunaire.

Les lésions peuvent schématiquement être classées en différents stades évolutifs que l'on retrouvera d'ailleurs dans le même organe ou dans deux organes différents :

- stade aigu : avec exsudat et nécrose ;
- stade subaigu : granulomateux et avec thrombose ;
- stade chronique ou séquellaire, avec sclérose et anévrysmes.

Du point de vue histogénèse, une opinion répandue aujourd'hui veut que la lésion touche, de façon simultanée ou presque, plusieurs tuniques de l'artère.



## EXPERIMENTATION DE ZEEK

Dans un premier temps, étudiant sur 100 rats le pouvoir hypotenseur de certains extraits rénaux et ayant créé une hypertension expérimentale par la technique de KEMPF et PAGE, c'est-à-dire en enveloppant les deux reins dans un sac de soie, SMITH et ZEEK constatent à l'autopsie une forte proportion de lésions macroscopiques et histologiques semblables à celles de la PAN.

Pour cette expérimentation, les rats Wistar employés étaient des rats des deux sexes, tous âgés de plus de six mois et pesant entre 150 et 200 g.

Un rein fut enveloppé dans un sac de soie et, 7 à 10 jours plus tard, l'autre rein fut enveloppé de la même façon. La soie fut passée à l'autoclave et les instruments trempés dans l'alcool, mais aucune autre précaution d'asepsie ne fut prise. La tension fut mesurée par la méthode indirecte de Williams, Harrison et Grollman.

Une partie des rats hypertendus fut traitée par les extraits rénaux étudiés qui furent administrés, stériles, par VO, IM et IV.

Le tableau résumant la répartition des lésions de PAN chez ces rats est le suivant :

| PAN                                                      |    |   |    |
|----------------------------------------------------------|----|---|----|
|                                                          |    | + | -  |
| GRUPE A - Témoins                                        | 28 | 0 | 28 |
| GRUPE B - Pas d'interventions, mais extraits injectables | 10 | 0 | 10 |
| Total :                                                  | 38 | 0 | 38 |

| PAN                                       |    |    |    |
|-------------------------------------------|----|----|----|
|                                           |    | +  | -  |
| GRUPE C - Pose des sacs Pas d'extraits    | 26 | 6  | 20 |
| GRUPE D - Pose des sacs + extraits rénaux | 36 | 20 | 16 |
| Total :                                   | 62 | 26 | 36 |

Les auteurs pensent que le plus grand nombre de PAN s'observe dans le groupe D, car ce lot représente les rats qui avaient l'hypertension la plus importante, raison pour laquelle ils reçurent les extraits rénaux.

D'autre part, ayant, par une contre-expérience, éliminé le rôle possible des extraits rénaux seuls, ils soulignent deux faits :

- Tous les rats ayant fait une PAN étaient hypertendus et aucun rat non hypertendu n'a fait de PAN.

- La plupart des rats porteurs d'une PAN présentaient "un processus infectieux extensif" avec, en particulier, des lésions suppuratives à l'intérieur de la membrane enserrant le rein, alors que les rats sans PAN ne comportaient pas de grosses lésions infectieuses. Les germes retrouvés furent des streptocoques, des staphylocoques, des Salmonelles.

Reprenant cette expérimentation dans un deuxième temps, ils cherchent à mettre en évidence le rôle joué par différents facteurs susceptibles d'être en cause dans la genèse de la PAN :

- Réaction à un corps étranger (la soie).
- Réaction à un ou plusieurs agents infectieux souvent présents autour du rein.
- Hypertension suivant l'intervention sur le rein.
- La mise en circulation d'une substance par le rein.
- Un facteur inconnu.

Pour cela, ils reprennent des rats en bonne santé, des deux sexes et âgés de six mois.

= Dans une première série, ils placent de la soie stérile dans la cavité abdominale sans contact avec le rein : 10 échecs sur 10 rats.

= Dans une seconde série :

1°- Injection intra-péritonéale de suspension d'agents pathogènes retrouvés au cours de la première expérimentation : 12 échecs sur 12.

2°- Mise en place de la soie, plus agents pathogènes dans la cavité abdominale sans contact avec le rein : 9 échecs sur 9.

3°- Injection intrapéritonéale de sang de rats ayant fait des PAN : 4 échecs sur 4.

= Dans une troisième série : pose d'un sac de soie stérile autour d'un rein, néphrectomie contre-latérale, sacrifice des rats 11 jours à 48 semaines après intervention.

= Dans une quatrième série :

Pose d'un sac de soie autour d'un rein contaminé par une culture d'agent pathogène ; l'autre rein est soit enlevé, soit laissé en place.

Sacrifice des rats 10 jours à 45 semaines plus tard.

= Dans une cinquième série :

Pose d'un sac de soie contaminé par la poussière du laboratoire autour d'un rein ; l'autre rein est enlevé.

Survie de 3 jours à 40 semaines.

= Dans une sixième série : Pose d'un sac de soie avec poussière autour de la rate : 18 échecs sur 18.

Voici le tableau récapitulatif des résultats :

| SERIE                                           | SAC SUR REIN<br>SAC SUR<br>L'AUTRE REIN<br>ou NEPHRECTO-<br>MIE |   |   | SAC SUR 1 REIN<br>... AUTRE REIN<br>LAISSE EN PLACE |   |   |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------------------------|---|---|
|                                                 | PAN                                                             |   |   | PAN                                                 |   |   |
|                                                 | +                                                               | - | ± | +                                                   | - | ± |
| 3 soie stérile                                  | 4                                                               | 9 | 1 | 0                                                   | 1 | 0 |
| Soie stérile s'infectant secondair <sup>t</sup> | 3                                                               | 7 | 0 | 0                                                   | 1 | 0 |
| 4 soie + Strepto.                               | 0                                                               | 4 | 1 | 0                                                   | 8 | 1 |
| Soie + Staphylo.                                | 7                                                               | 3 | 2 | 0                                                   | 7 | 0 |
| Soie + Salmonelle                               | 7                                                               | 3 | 2 | 0                                                   | 0 | 0 |
| Soie + les 3 agents                             | 2                                                               | 2 | 0 | 0                                                   | 0 | 0 |
| 5 soie + poussière du laboratoire               | 12                                                              | 4 | 2 | 0                                                   | 0 | 0 |
| Série 6 soie + poussière autour de la rate      | ( avec PAN                                                      |   |   | 0                                                   |   |   |
|                                                 | ( sans PAN                                                      |   |   | 18                                                  |   |   |
|                                                 | ( douteux                                                       |   |   | 0                                                   |   |   |

Soit, en résumé :

|                                                                   | +  | PAN |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|-----|----|
|                                                                   |    | -   | ±  |
| Soie ou agents infectieux ou<br>les deux à distance du rein ..... | 0  | 35  | 0  |
| Périnéphrite .....                                                | 62 | 85  | 19 |
| Périsplénisme .....                                               | 0  | 18  | 0  |
| Contrôle sans intervention .....                                  | 0  | 43  | 0  |

La survie moyenne des rats fut de 7 jours à 52 semaines après la seconde intervention.

Ainsi, la PAN survient chez la majorité des animaux pour lesquels le sac de soie placé autour du rein fut injecté par des staphylocoques, des salmonelles ou de la poussière de plancher. Par contre, lorsque la rate fut traitée de la même façon ou lorsqu'un rein fut laissé en place, ou bien encore lorsque soie et agents pathogènes furent placés dans la cavité abdominale à distance du rein, aucune lésion de type PAN ne fut constatée.

Les rats présentant une PAN étaient plus hypertendus que les rats sans lésions ; la différence de tension était significative au bout d'un mois de survie. Cette différence fut également notée par de nombreux auteurs, comme WILSON et BYROM, FRIEDMAN, JARMAN, KLEMPERER, SELYE et PENTZ (cités par ZEEK), ce qui prouve, pour les auteurs, l'importance de l'hypertension par lésions rénales dans la genèse de la PAN, les séries 1, 2 et 6 permettant d'éliminer une simple réaction d'hypersensibilité. D'ailleurs, reprenant les travaux de RICH et GREGORY, les auteurs vont montrer la différence qui existe entre PAN et angéite de sensibilisation :

- Prédominance de la nécrose fibrinoïde sur le tissu de granulation souvent absent.

- Topographie particulière des lésions siégeant:
  - . sur les artères de petit calibre, voire les artérioles ;
  - . sur les veines, toujours respectées dans la PAN, sauf par contiguité.
- Fréquence de l'atteinte des vaisseaux pulmonaires.
- Dans la rate, atteinte des artères folliculaires, alors que le hile est respecté.
- Association fréquente d'une glomérulonéphrite nécrasante, bien différente de l'atteinte glomérulaire de la PAN.
- L'infection focale périrénale jouerait un rôle secondaire. Elle augmenterait l'importance du processus générateur de PAN, en favorisant l'ischémie rénale.

Dans ces expériences, un intervalle d'une semaine à dix jours séparait les deux interventions rénales, mais l'intervalle de temps ne jouerait aucun rôle dans la survenue de la PAN, puisqu'elle apparaît avec la même fréquence chez les rats pour lesquels les deux interventions eurent lieu le même jour. Par contre, la différence significative entre les séries où un seul rein est opéré, et celles où les deux reins sont traités, fait penser aux auteurs que la PAN ne doit commencer à se développer qu'après l'intervention sur le second rein. Ce jour est pris comme jour de référence (appelé K2), tout en supposant que les lésions peuvent débiter bien après, et de toute façon évoluer par poussées successives, ce qui permet de retrouver des lésions d'âges différents sur les rats ayant survécu longtemps.

Les lésions furent observées au niveau du coeur, du péricarde, de l'oesophage, des artères bronchiques, mais jamais au niveau du poumon, des artères spermatiques (90 % des cas), des artères

mésentériques, des vaisseaux du pancréas, du rein entre cortex et pyramide, de la rate, mais toujours au niveau du hile.

Les lésions semblent évoluer en plusieurs stades :

- 1er stade : survenant 2 à 3 jours après K2 : fragmentation, dégénérescence et oedème du collagène de l'adventice à la bifurcation des artères de type musculaire, près de leur entrée dans le viscère.

- 2ème stade : survenant à partir du 3ème jour après K2 :

Prolifération des fibroblastes et des histiocytes dans les aires de dégénérescence de l'adventice. Quand le vaisseau se trouve dans un tissu graisseux près du hile d'un viscère, il y a souvent une prolifération histiocyttaire dans la graisse environnante, comme s'il y avait passage d'une substance toxique à travers la paroi du vaisseau.

Souvent, également, effacement de la séparation entre média et adventice.

- 3ème stade : survenant au 7ème jour après K2 :

Nécrose fibrinoïde et exsudat inflammatoire. La nécrose fibrinoïde commence à la partie la plus externe de la média ou la plus interne de l'adventice. L'exsudat inflammatoire suit de près, toujours pléiomorphe, avec éosinophiles, augmentation des fibroblastes et des histiocytes et apparition de néocapillaires dans l'adventice.

Parfois, à ce stade, apparition de thromboses et de dilatations anévrysmales.

- 4ème stade : formation du tissu de granulation survenant au bout de deux à trois semaines après K2.

- 5ème stade : cicatrisation caractérisée par une masse de tissu fibreux, vascularisé.



## EXPERIMENTATION PERSONNELLE

---

L'expérimentation a porté sur un total de 160 rats qui ont été divisés en sept séries, suivant les conditions opératoires. Nous envisagerons successivement :

- le matériel et les méthodes ;
- les résultats concernant les rats ayant eu des lésions de périartérite noueuse ;
- les échecs de l'expérimentation ;
- les commentaires que nous pouvons tirer de ces résultats.

## MATERIEL ET METHODES

Pour toutes les séries, nous avons utilisé des rats blancs de la race Wistar, pesant entre 200 et 300 g, en bonne santé, des deux sexes.

Les rats seront endormis à l'éther et aucune précaution d'asepsie ne sera prise.

= Série I : 60 rats ont eu une périnéphrite constrictive par la pose d'un sac de soie naturelleensemencé de poussière de laboratoire.

10 jours plus tard, ils subissent une néphrectomie controlatérale.

La tension et le poids de ces rats sont surveillés et notés.

= Série II : 10 rats subissent la pose du sac de soieensemencée de poussière de laboratoire et 6 survivants reçoivent, 7 jours plus tard, 3 injections intrapéritonéales de sérum anti-rein de rat fourni par le laboratoire du Professeur LAGRUE (à qui nous tenons ici à exprimer toute notre reconnaissance), à raison de 0,5 ml/100 g.

Enfin, néphrectomie controlatérale 7 jours plus tard, pour les 6 rats.

= Série III : Pose d'un sac de caoutchouc souillé de poussière de grenier, après avoir fait, pour augmenter le contact poussière-reins, une mince résection d'une partie de la corticale du rein.

La néphrectomie controlatérale prévue 15 jours plus tard ne sera subie par aucun rat.

25 rats seront employés, 10 décèderont au cours de la première intervention. Les autres mourront tous avant la date prévue pour la seconde intervention.

= Série IV : Pose d'un sac de caoutchouc con-

tenant de la poussière de grenier, après avoir fait, dans le même but que dans la série III, deux plaies au bistouri électrique dans la corticale du rein.

La néphrectomie controlatérale ne pourra pas être faite, tous les rats étant décédés avant la date prévue.

7 rats seront utilisés, 3 mourront au cours de la première intervention.

= Série V : Pose d'un sac en voile de nylon rugueux, ceci afin d'augmenter le caractère irritatif du tissu sur le rein.

Emploi de poussière de grenier.

Afin de créer plus facilement des lésions de glomérulonéphrite du rein encapsulé, avant la pose du sac, il sera procédé à l'injection intracorticale de 0,2 à 0,5 cc d'essence de thérébentine.

24 rats seront prévus ; 12 décèderont le premier jour. La néphrectomie controlatérale aura lieu 15 jours plus tard et sera subie par 3 rats.

= Série VI : Pose d'un sac en soie naturelle imbibée d'eau, afin de mieux retenir la poussière de grenier. En fait, nous nous apercevrons que cette méthode tend à favoriser la diffusion des germes et de l'infection à toute la cavité abdominale. Ce qui fera que, sur les 10 rats prévus, 5 mourront le premier jour, 4 mourront dans les 4 premiers jours et 1 seul subira la néphrectomie controlatérale 15 jours plus tard.

= Série VII : Pose d'un sac de soie naturelle avec poussière de grenier sur le rein droit de 24 rats. 12 décès le premier jour ; 7 jours plus tard, les 8 rats restant en vie auront également un sac de soie naturelle avec poussière de grenier posé sur l'autre rein.

En résumé, donc :

| SERIE                                                                                    | I  | II | III | IV | V  | VI | VII |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-----|----|----|----|-----|
| Nombre de rats                                                                           | 60 | 10 | 25  | 7  | 28 | 10 | 24  |
| Rats décédés<br>le 1er jour                                                              |    | 4  | 10  | 3  | 12 | 5  | 12  |
| Rats ayant subi<br>la néphrectomie<br>controlatérale<br>ou<br>la pose d'un<br>second sec | 60 | 6  | 0   | 0  | 3  | 1  | 3   |
| Nombre de rats<br>ayant eu<br>lésions PAN                                                | 12 | 3  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   |

0

0 0

## R E S U L T A T S

### I)- RESULTATS CONCERNANT LES RATS AYANT EU DES LESIONS DE PAN.

Nous avons pu obtenir des lésions de PAN :

- typiques, dans 10 cas sur 60 série I  
et 2 cas sur 6 série II;
- probables, dans 2 cas série I et 1 cas  
série II.

#### A)- CLINIQUE.

Nous envisagerons dans ce chapitre trois éléments qui sont :

- la durée de vie,
- la création d'une HTA,
- l'amaigrissement.

#### 1)- Durée de vie.

La durée de vie des rats ayant eu des PAN est très variable, puisqu'elle va de 15 jours pour 2 rats de la série II à 9 mois pour, également, 2 rats, mais de la série I

| Série                    | I | II |
|--------------------------|---|----|
| Survie de 15 jours ..... |   | 2  |
| 15 jours à 1 mois .....  | 1 |    |
| 1 mois à 3 mois .....    | 4 | 1  |
| 3 mois à 6 mois .....    | 4 |    |
| 6 mois à 9 mois .....    | 3 |    |

## 2)- L'hypertension artérielle.

De même que pour l'expérimentation de P. ZEEK, au cours de la série I, seule série où la T.A. fut surveillée et notée, nous pouvons dire que tous les rats qui ont fait une PAN étaient des rats hypertendus dont les pics tensionnels variaient entre 16,5 et 22 cm d'Hg. Cette mesure a été faite sur 7 rats des 12 présentant des lésions ; la moyenne des mesures est faite sur 7 prises en moyenne :

| Rats                           | Chiffres tensionnels |        |        |
|--------------------------------|----------------------|--------|--------|
|                                | Maxima               | Minima | Moyens |
| C <sub>19</sub> R <sub>1</sub> | 22                   | 13     | 18,2   |
| C <sub>21</sub> R <sub>3</sub> | 18,5                 |        |        |
| C <sub>8</sub> R <sub>3</sub>  | 17                   | 12,5   | 14,2   |
| C <sub>18</sub> R <sub>3</sub> | 18,5                 | 13,5   | 16,4   |
| C <sub>18</sub> R <sub>1</sub> | 18,5                 | 14     | 16,3   |
| C <sub>11</sub> R <sub>5</sub> | 16,5                 | 10     | 14,6   |
| C <sub>15</sub> R <sub>3</sub> | 18,5                 | 13     | 15,3   |
| soit en moyenne                | 18,2                 |        | 15,8   |

Nous devons remarquer tout de suite que les chiffres obtenus sont des chiffres d'hypertension relativement moyenne.

La mesure de la tension faite sur 33 rats n'ayant pas eu de lésions histologiques a montré, dans les mêmes conditions :

| Rats                          | Maxima | Minima | Moyen |
|-------------------------------|--------|--------|-------|
| C <sub>1</sub> R <sub>3</sub> | 18,5   | 10     | 15,4  |
| C <sub>1</sub> R <sub>2</sub> | 17     | 15     | 16    |
| C <sub>1</sub> R <sub>4</sub> | 17     | 10     | 13,2  |

| Rats                           | Maxima | Minima | Moyen |
|--------------------------------|--------|--------|-------|
| C <sub>5</sub> R <sub>1</sub>  | 19,5   | 12     | 15,6  |
| C <sub>5</sub> R <sub>3</sub>  | 16     | 9      | 13    |
| C <sub>6</sub> R <sub>3</sub>  | 18     | 14     | 15    |
| C <sub>8</sub> R <sub>2</sub>  | 16     | 13     | 14    |
| C <sub>8</sub> R <sub>4</sub>  | 16     | 12     | 14,5  |
| C <sub>9</sub> R <sub>3</sub>  | 20     | 12     | 17    |
| C <sub>14</sub> R <sub>1</sub> | 22     |        |       |
| C <sub>14</sub> R <sub>4</sub> | 17     | 16     | 16,5  |
| C <sub>15</sub> R <sub>5</sub> | 19     | 16     | 17    |
| C <sub>15</sub> R <sub>1</sub> | 18     | 10     | 14,2  |
| C <sub>15</sub> R <sub>4</sub> | 18     | 10     | 14,7  |
| C <sub>16</sub> R <sub>2</sub> | 23     | 16     | 20    |
| C <sub>16</sub> R <sub>4</sub> | 29     | 18     | 22,6  |
| C <sub>17</sub> R <sub>2</sub> | 18     | 10     | 14,4  |
| C <sub>17</sub> R <sub>3</sub> | 24     | 19     | 21,5  |
| C <sub>17</sub> R <sub>5</sub> | 21     | 15     | 18    |
| C <sub>1</sub> R <sub>2</sub>  | 17     | 15     | 16    |
| C <sub>3</sub> R <sub>5</sub>  | 16     |        |       |
| C <sub>4</sub> R <sub>3</sub>  | 25,5   |        |       |
| C <sub>4</sub> R <sub>5</sub>  | 17     | 9      | 13    |
| C <sub>7</sub> R <sub>2</sub>  | 17     |        |       |
| C <sub>8</sub> R <sub>1</sub>  | 14,5   | 12,5   | 13    |
| C <sub>13</sub> R <sub>3</sub> | 17     |        |       |
| C <sub>15</sub> R <sub>5</sub> | 20     | 14,5   | 17,2  |
| C <sub>16</sub> R <sub>3</sub> | 19     | 16     | 17,3  |
| C <sub>16</sub> R <sub>4</sub> | 20     |        |       |
| C <sub>19</sub> R <sub>2</sub> | 19     | 13,5   | 16    |
| C <sub>20</sub> R <sub>5</sub> | 21,5   | 12,5   | 17,5  |
| C <sub>23</sub> R <sub>4</sub> | 10     | 17     | 17,5  |
| Soit en moyenne                | 18,7   |        | 16,2  |

Ainsi, si les chiffres de moyenne diffèrent peu d'une série à l'autre, il est quand même intéressant de noter que c'est chez les rats sans lésions que nous avons trouvé les chiffres les plus élevés de T.A. en chiffres absolus et en moyenne globale.

Ainsi, les 7 rats avec lésions étaient bien hypertendus, ce qui confirme l'opinion de ZEEK, mais les 33 autres rats sans lésions ont eu des chiffres d'HTA semblables, voire parfois supérieurs. On est donc amené à penser que si l'hypertension est un facteur nécessaire à l'apparition des lésions de PAN, ce n'est sûrement pas un facteur suffisant à lui seul.

### 3)- Enfin l'amaigrissement.

Le dernier élément surveillé fut l'amaigrissement :

- Important dans 3 cas, avec perte de 60 à 80 grammes,
- Il fut modéré dans 3 cas : perte de 40 à 50 grammes,
- Et nul dans 6 cas.

Aucune autre constatation clinique importante ne fut faite au cours de cette expérimentation.

## B)- LESIONS MACROSCOPIQUES.

### a)- Lésions spécifiques.

Chez aucun de nos rats ayant présenté des lésions histologiques, nous n'avons retrouvé de lésions macroscopiques spécifiques.

### b)- Lésions non spécifiques.

Cependant, en dehors des lésions rénales qui seront envisagées ci-dessous, nous avons pu remarquer :

1- une réaction inflammatoire importante avec dilatation des vaisseaux au niveau :

- . des organes génitaux et de leur méso (IR37, IIR3),
- . de la vessie avec urines sanglantes (IR46, IR37),
- . du grêle (IR53),
- . du colon et du caecum (IR37).

Nous avons pu constater que cette réaction inflammatoire correspondait à des lésions histologiques spécifiques des tissus touchés, sauf en ce qui concerne la vessie qui n'a pas été prélevée.

2- une nécrose hémorragique du foie, dans 1 cas (IR33) ;

3- une hypertrophie de la rate (IIR2) ;

4- une atrophie testiculaire chez le rat (IR53);

5- aucune lésion macroscopique dans 9 cas.

c)- Lésions rénales du rein encapsulé.

Sur les 15 rats ayant présenté des lésions de PAN, 14 avaient un abcès périrénal volumineux, les autres présentaient une périnéphrite scléreuse importante.

Alors que, dans la majorité des cas, le volume rénal était sensiblement normal, on ne notait une hypertrophie modérée que dans 2 cas (IR64, IR62) et une atrophie rénale uniquement chez le rat (IR46).

Dans 1 seul cas, le rein était en partie sorti du sac (IR47), mais il se trouvait complètement englobé dans un abcès périrénal important à coque fibreuse.

| Série                         | I  | II |
|-------------------------------|----|----|
| Périnéphrite avec abcès rénal | 9  | 3  |
| Périnéphrite scléreuse .....  | 3  |    |
| Total .....                   | 12 | 3  |

## C)- LESIONS HISTOLOGIQUES.

### a)- Lésions spécifiques

Les différents organes touchés présentaient des lésions d'artérite nodulaire à des stades évolutifs différents, comprenant presque toutes un certain degré de nécrose fibrinoïde, des médias avec diminution du calibre des vaisseaux, avec ou sans thrombose totale.

La plupart de ces nodules étaient constitués par un granulome péri-artériel polymorphe, riche ou pauvre en polynucléaires éosinophiles, se trouvant à des stades différents : tantôt relativement récent, riche en éléments cellulaires, tantôt déjà partiellement scléreux.

Ces lésions touchaient soit les gros troncs artériels, soit les artérioles, principalement au niveau des bifurcations.

Cette artérite spécifique n'entraînait, la plupart du temps, aucune conséquence pour le parenchyme sous-jacent, mais nous avons pu observer :

- une nécrose tissulaire,
- un infarctus splénique,
- des cicatrices fibreuses mutilantes et étoilées.

Le tableau ci-dessous montre quels ont été les organes touchés et la fréquence de ces atteintes :

|                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| Rein encapsulé .....: 3 fois | Myocarde .....: 7 fois |
| " néphrectomisé...: 1 fois   | Mésentère ...: 7 fois  |
| Foie .....: 1 fois           | Estomac ..: 3 fois     |
| Pancréas .....: 10 fois      | Colon.....: 3 fois     |
| Rate .....: 2 fois           | Organes                |
| artères centro-              | génitaux.....: 2 fois  |
| corpusculaires               |                        |

b)- Lésions rénales.

1- Reins ayant subi la néphrectomie.

= Lésions spécifiques :

Chez un rat de la série II (IIR2), nous avons pu constater des lésions spécifiques sur le rein néphrectomisé. Celui-ci était le siège d'altérations extrêmement importantes : Toute la zone médio-corticale était parsemée par un grand nombre de nodules de périartérite à des stades différents. Les vaisseaux pédiculaires étaient, par contre, respectés.

Quelques-uns des glomérules présentaient un épaississement fibrinoïde de la trame réticulo-endothéliale du floculus, et presque tous les tubes étaient partiellement comblés par des cylindres albumineux.

= Lésions non spécifiques :

Non examinés lors de la série I, les reins des deux autres rats de la série II, qui avaient des lésions de PAN, avaient une morphologie normale.

2- Reins encapsulés.

= Lésions spécifiques :

Chez trois rats de la série I (I R27, I R37, I R62), nous avons pu remarquer des lésions typiques de PAN, avec nécrose fibrinoïde et infiltrat au niveau des artérioles du parenchyme rénal et au niveau du hile, avec atteinte dans un cas (I R62) des troncs artériels principaux.

Cette atteinte s'accompagnait de nécrose ischémique du parenchyme et d'une infiltration fibrinoïde des floculi avec homogénéisation de la trame.

= Lésions non spécifiques :

Dans la totalité des cas, le rein présentait

des lésions de périnéphrite importante, périnéphrite purulente ou scléreuse. Cette périnéphrite correspondait, dans la majorité des cas, à une dissociation du parenchyme par un infiltrat inflammatoire dans lequel les glomérules subissaient des phénomènes involutifs avec dépôts fibrinoïdes, et les tubes, plus ou moins différenciés, une régression trabéculaire avec de nombreux cylindres albumineux.

Dans ces cas, le rein était pratiquement détruit. Seuls, quelques îlots restaient en place, encore que bien souvent mutilés par une sclérose interstitielle importante. Dans deux cas (I R38 - II R2), les lésions étaient moins importantes, avec respect des glomérules et des tubes ; seule, la partie superficielle du cortex rénal était atteinte.

Dans un cas (I R37), où il existait des lésions de PAN rénale, nous avons pu noter une nécrose parenchymateuse de type ischémique.

|                                 | SERIE I | SERIE II |
|---------------------------------|---------|----------|
| 1- Périnéphrite :               |         |          |
| Purulente .....                 | 6       | 1        |
| Scléreuse .....                 | 6       | 2        |
| 2- Sclérose interstitielle .... | 11      | 3        |
| 3- Glomérules involués .....    | 10      | 2        |
| 4- Régression tubulaire .....   | 9       | 2        |
| Association 1 + 2 + 3 + 4 ....  | 9       | 2        |
| Nécrose ischémique .....        | 1       |          |
| Nécrose autolytique .....       | 1       |          |

Par contre, nous ne pouvons pas faire de corrélation entre l'importance des lésions rénales et l'intensité des lésions de PAN et leur multifocalité:

|                                     | P A N       |                        |
|-------------------------------------|-------------|------------------------|
|                                     | Généralisée | Relativement localisée |
| Reins très détruits                 | 3           | 4                      |
| Reins avec réactions moins intenses | 2           | 6                      |

## II)- RESULTATS PORTANT SUR LES ECHECS DE L'EXPERIMENTATION.

### A)- Mort précoce.

Le premier élément contre lequel nous avons eu à lutter fut le nombre important des morts précoces, pas tant les morts opératoires, encore que l'intervention consistant à placer le sac de soie autour du rein soit traumatisante pour le rat, que les morts au cours des premiers jours. En effet, le tableau ci-dessous montre que, dans les différentes séries, peu de rats ont pu subir la néphrectomie contro-latérale.

|                            | II         | III         | SERIES<br>IV V |             | VI         | VII         |
|----------------------------|------------|-------------|----------------|-------------|------------|-------------|
| MORT OPERATOIRE            | 4<br>(40%) | 10<br>(40%) | 3<br>(42%)     | 12<br>(48%) | 5<br>(50%) | 12<br>(48%) |
| SURVIE                     |            |             |                |             |            |             |
| 4 j. et moins              |            | 11<br>(44%) | 4<br>(56%)     | 6<br>(24%)  | 4<br>(40%) | 4<br>(16%)  |
| 5 à 7 j.                   |            | 2<br>( 8%)  |                | 2<br>( 8%)  |            |             |
| 8 à 10 j.                  |            | 1<br>( 4%)  |                | 1<br>( 4%)  |            | 5<br>(20%)  |
| 11 à 14 j.<br>Néphrectomie |            | 1<br>( 4%)  |                |             |            |             |
| 15 à 21 j.                 | 3<br>(30%) |             |                | 2<br>( 8%)  | 1<br>(10%) | 2<br>( 8%)  |
| 22 j. à 1 mois             |            |             |                |             |            | 1<br>( 4%)  |
| Plus d'un mois             |            |             |                | 1<br>( 4 %) |            |             |

B)- Cause des morts précoces.

Outre dans les séries III et IV, où la résection d'une partie de la corticale du rein où les plaies au bistouri ont entraîné des lésions hémorragiques du rein qui ont pu accélérer le processus, la cause principale des morts précoces nous est apparue être l'infection généralisée. La plupart de ces rats présentaient à la vérification une péritonite purulente avec même nécrose du rein controlatéral et gros abcès entre le sac et les organes de voisinage.

|                                  | III | IV | V | VI | VII |
|----------------------------------|-----|----|---|----|-----|
| Péritonite purulente             | 13  | 3  | 6 | 3  | 3   |
| Rein encapsulé<br>nécrotique     | 10  | 2  | 2 |    |     |
| Rein controlatéral<br>nécrotique | 6   |    |   |    |     |

C)- Ischémie rénale.

Une autre raison pouvant expliquer nos échecs est que parfois le sac fut trop serré, entraînant une ischémie rénale par clampage des vaisseaux. Ainsi, dans la série VII, 6 reins nous sont ainsi apparus mastic à l'ouverture, et l'histologie confirmait la nécrose ischémique.

D)- Absence d'abcès périrénal  
ou de lésions rénales histologiques.

D'autres difficultés sont venues de l'abcès rénal. Ainsi, si, dans la majorité des cas, l'abcès périrénal s'est créé, parfois nous n'avons pu obtenir d'abcès périrénal, ou celui-ci se formait non pas à l'intérieur du sac, mais entre le sac et les organes du voisinage.

TABLEAU DES LESIONS MACROSCOPIQUES

|                                                         | III | IV | V | VI | VII |
|---------------------------------------------------------|-----|----|---|----|-----|
| Absence de lésions                                      | 2   | 1  | 5 | 4  | 4   |
| Abcès entre sac et rein                                 | 9   | 2  | 4 |    | 4   |
| Abcès entre sac et voisinage                            | 2   |    | 2 | 1  | 3   |
| Nécrose ischémique                                      | 1   |    |   |    | 6   |
| Infarctus rénal                                         | 1   |    |   |    |     |
| Nombre de rats ayant eu néphrectomie et abcès périrénal | 1   | 1  | 1 |    | 3   |

Enfin, les lésions histologiques rencontrées furent bien : périnéphrite, sclérose interstitielle, atteinte glomérulaire (mais sans jamais de dépôt fibrinoïde) et tubulaire, mais leur association fut plus rarement rencontrée que chez les rats avec lésions spécifiques.

TABLEAU DES LESIONS HISTOLOGIQUES DU REIN ENCAPSULE

|                                    | I  | II | SERIES |    | V | VI | VII |
|------------------------------------|----|----|--------|----|---|----|-----|
|                                    |    |    | III    | IV |   |    |     |
| Absence de lésions                 | 1  | 2  |        | 1  | 1 | 4  |     |
| Périnéphrite                       | 17 | 1  | 5      | 2  | 3 | 2  | 1   |
| Pyélonéphrite interstitielle       | 26 | 1  | 2      | 1  | 6 | 1  | 4   |
| Atteinte glomérulaire et tubulaire | 11 | 0  |        |    | 2 |    | 1   |
| Association 2+3                    | 3  |    | 1      | 1  |   |    | 1   |
| Association 2+3+4                  | 4  | 0  |        | 1  |   |    |     |
| Infarctus                          | 2  |    |        |    | 2 |    |     |
| Congestion                         |    |    | 2      |    | 1 |    |     |
| Nécrose sans suppuration           |    | 0  | 9      | 3  | 5 | 1  | 5   |

Si nous tenons compte uniquement des rats ayant subi la néphrectomie contre-latérale, nous nous apercevons que les lésions rénales sont soit absentes, soit à type de pyélonéphrite interstitielle et de périnéphrite, mais que nous n'avons pas d'atteinte glomérulaire ni tubulaire. Le seul rat (VR60) présentant un abcès rénal, une néphrectomie et, à l'histologie, une périnéphrite avec sclérose et régression tubulaire, présentait au niveau du myocarde et des organes génitaux des lésions d'artérite granulomateuse inflammatoire (mononucléée), mais sans nécrose fibrinoïde, lésions que l'on ne peut pas considérer comme lésions de PAN typiques.

TABLEAU DES LESIONS RENALES DES RATS  
AYANT SUBI LA NEPHRECTOMIE

| SERIES                                          | II | III | IV | V | VI | VII |
|-------------------------------------------------|----|-----|----|---|----|-----|
| 1<br>Absence de<br>lésions                      | 2  |     |    |   | 1  |     |
| 2<br>Périnéphrite                               | 1  | 1   | 1  | 2 | 0  | 2   |
| 3<br>Pyélonéphrite<br>interstitielle            | 0  | 2   | 1  | 1 | 0  | 4   |
| 4<br>Atteinte glomé-<br>rulaire ou<br>tubulaire | 0  | 0   | 0  | 1 | 0  | 0   |
| Association<br>2 + 3                            | 0  | 1   | 1  | 1 | 0  | 2   |
| Association<br>2 + 3 + 4                        | 0  | 0   | 0  | 0 | 0  | 0   |

## COMMENTAIRES

De nos résultats, nous pouvons essayer de dégager quelques grandes lignes directrices :

I/- Globalement, le nombre de rats ayant fait des lésions est de 15 pour 160 rats utilisés. Ces rats se répartissent dans les deux premières séries : avec 12 rats avec lésions sur 60 dans la première série, soit 20 %, et 3 rats sur 6 dans la seconde série, soit 50 %.

Ces pourcentages peuvent paraître bien faibles, si nous tenons compte que ZEEK annonce des résultats entre 40 et 75 %.

II/- Pour que les lésions apparaissent, certaines conditions nous semblent devoir être réunies :

1°)- Les rats doivent pouvoir vivre assez longtemps pour pouvoir constituer les lésions qui ne semblent pas apparaître très rapidement. Dans cette optique, certaines de nos méthodes expérimentales (ablation d'une partie de la corticale, injection d'essence de térébenthine) présentent un grand intérêt théorique, mais, en fait, augmentent la morbidité de l'expérimentation et les lésions n'ont pas le temps d'apparaître. Dans le même sens, imbiber la soie d'eau pour faire tenir la poussière semble transformer la soie en membrane perméable et favoriser l'extension de l'infection. C'est le même processus qui semble se passer avec le voile de nylon.

## 2°)- L'importance des lésions rénales.

En effet, tous les rats ayant fait une PAN présentaient des lésions rénales, mais il semble que, bien que, condition nécessaire, ce ne soit pas une condition suffisante, car nous avons pu constater des lésions rénales chez des rats n'ayant pas fait de PAN.

Plus que les lésions par elles-mêmes, il semble que ce soit surtout l'association des différentes atteintes (périnéphrite, néphrite interstitielle et surtout dégénérescence glomérulaire et tubulaire) qui est importante. L'infection joue probablement un rôle plus important dans la genèse de la PAN que celui que lui allouait ZEEK qui en faisait un simple élément d'ischémie rénale.

## 3°)- Rôle de l'hypertension artérielle.

De même que dans l'expérimentation de ZEEK, tous les rats qui ont eu des lésions de PAN et dont la tension fut surveillée furent hypertendus. Mais nos plus fortes hypertensiones furent obtenues chez des rats exempts de PAN, et il est remarquable que la moyenne de tension des deux groupes de rats, avec PAN et sans PAN, soit la même, c'est-à-dire 18, chiffre d'hypertension moyenne d'ailleurs. Ici encore, l'hypertension semble jouer un rôle favorisant, mais non suffisant pour l'obtention des lésions de périartérite noueuse.

III/- Les essais d'obtention de lésions rénales plus importantes par l'utilisation d'essence de térébenthine n'ont donné aucun résultat positif. Cependant, en tenant compte de la durée de vie des rats qui ne fut pas suffisante, cette méthode permit d'obtenir une atteinte glomérulaire et des lésions d'artérite granulomateuse inflammatoire. Nous pensons que ces résultats auraient besoin d'être confirmés par une nouvelle expérimentation.

En revanche, le sérum anti-rein de rat a favorisé la fréquence d'apparition des lésions de PAN et même la rapidité de survenue de ces lésions, puisque des images typiques furent retrouvées sur le rein néphrectomisé et que des lésions à des stades tardifs furent retrouvées chez les rats décédés le jour même de la néphrectomie, alors que ZEEK demandait un délai de plusieurs semaines pour voir apparaître des lésions au stade terminal.

Nous n'avons pas pu déterminer par quel processus le sérum a pu favoriser :

- l'importance des lésions,
- leur plus grande fréquence,
- et leur rapidité d'apparition.

Est-ce en augmentant les lésions rénales, encore que celles-ci n'aient pas été plus particulièrement intenses dans cette série, ou en favorisant le conflit antigène - anticorps ?

IV/- On peut également se poser des questions sur la nature de la poussière.

L'utilisation d'une poussière venant d'un grenier, dans 94 cas, n'a pas entraîné de lésions.

L'utilisation d'une poussière de laboratoire, dans 66 cas, a entraîné 15 lésions.

L'utilisation d'une poussière de maison fournie par le Laboratoire Mérieux, et comportant une haute teneur en dermatophagoïdes, dans une expérimentation actuelle, semble donner des résultats plus constamment positifs.

Ce fait est peut-être susceptible d'ouvrir une voie dans la recherche de la partie antigénique active de la poussière utilisée par ZEEK. Cependant, nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive, car, dans les expérimentations faites avec la poussière de grenier, les décès des rats ont été trop précoces

pour permettre de faire une comparaison valable.

Un autre élément, qui intervient peut-être, est la quantité de poussière incluse dans les sacs. Elle était plus importante dans les expérimentations avec poussière de grenier que dans les expérimentations avec la poussière de laboratoire. Cet excès de poussière favoriserait peut-être la diffusion de l'infection et la mort des rats par septicémie.

Il faut remarquer que P. ZEEK avait pu obtenir des lésions, sans poussière, ce qui pourrait faire penser que celle-ci n'a qu'un rôle contingent. Cependant, dans cette expérimentation où le sac était stérile, mais où l'intervention était réalisée sans précautions d'asepsie particulières, c'étaient les rats chez lesquels s'était développé un abcès péri-rénal qui avaient fait des PAN.

## C O N C L U S I O N S

1°/- Les plus récentes études cliniques, biologiques et immunologiques concernant la périartérite noueuse humaine conduisent à penser que l'apparition des lésions artérielles spécifiques de cette maladie serait due à des réactions tissulaires provoquées par des dépôts in situ de complexes immuns.

L'un des antigènes qui pourraient être en cause, quoique inconstamment, serait l'antigène Australie.

2°/- La rareté de la maladie humaine rendant difficile son étude biologique et immunologique, il apparaît indispensable de pouvoir disposer d'une maladie expérimentale proche de la maladie humaine et facilement réalisable en laboratoire.

3°/- Cette méthode expérimentale existe depuis 1943, époque à laquelle P. ZEEK a montré que, chez le rat, une périnéphrite constrictive associée à une néphrectomie contre-latérale permettait d'obtenir des lésions histologiques absolument superposables à celles de l'homme.

4°/- Nous avons essayé, en utilisant cette méthode, de préciser les conditions d'apparition de la maladie expérimentale. Nous avons pu obtenir des lésions typiques chez 15 rats sur 160 utilisés. Les rats présentant des lésions de périartérite noueuse se répartissent en deux séries :

a)- Une série où les animaux ont subi une périnéphrite constrictive par sac de soie contenant une poussière de laboratoire et néphrectomie contre-latérale : 12 rats sur 60 ont été atteints de péri-artérite noueuse, soit 20 % des cas.

b)- Une série où les animaux ont subi les mêmes interventions complétées par des injections intrapéritonéales de sérum anti-rein de rats : 3 rats sur 6 ont été atteints de périartérite noueuse, soit 50 % des cas.

5°/- L'étude de nos résultats met en évidence:

a)- La difficulté de réaliser en pratique la technique expérimentale de P. ZEEK (dans de nombreux cas, nous n'avons obtenu aucune lésion de péri-artérite noueuse).

b)- le rôle nécessaire, mais non suffisant, de l'apparition d'une hypertension artérielle, ainsi que des lésions à type de glomérulonéphrite et de tubulonéphrite sur le rein encapsulé.

c)- L'importance de l'association de ces trois phénomènes qui semble correspondre au maximum des lésions de PAN.

d)- La possibilité de voir les lésions se constituer avant même la néphrectomie contre-latérale, temps opératoire que P. ZEEK considérerait pourtant comme indispensable à la réalisation de la maladie expérimentale.

e)- Le rôle probablement aggravant du sérum anti-rein de rat.

f)- Le rôle éventuel de la nature de la poussière utilisée, poussière dont l'action antigénique pourrait être due à la présence de certaines substances qu'elle contient (spores de champignons, poussières d'essences toxiques, acariens du type

dermatophagoïdes farinae). Mais ce point de l'expérimentation est encore à l'étude.

6°/- Au total, ce travail ne permet d'apporter aucune conclusion définitive sur la physiopathologie de la périartérite noueuse expérimentale selon la méthode de P. ZEEK. Il constitue néanmoins un point de départ que nous pensons intéressant pour des recherches ultérieures plus approfondies, avec, en particulier, une étude immunologique du sérum et des tissus lésionnels chez les rats atteints de périartérite noueuse expérimentale.

---

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur  
de l'Académie de Paris,  
R. MALLET

Le Doyen de la Faculté  
de Médecine,  
P.<sup>r</sup> MILLIEZ

Le Président  
de la thèse,  
Pr. JUSTIN-BESANÇON



B I B L I O G R A P H I E

~~UNIVERSITY OF MICHIGAN~~

- 1- ALARCON-SEGOVIA D. et BROWN A.L.- Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides: on analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa.  
Proc. Mayo-Clin. 1964, 39 : 205-222.
- 2- ANGEVINE D.M.- The pathogenesis of polyarteritis. In MILLS L.C. and MOYER J.H. : Inflammation and diseases of connective tissue.- A Hahnemann Symposium Philadelphia, 1961, pp. 217-221.  
W.B. Senders Company, London.
- 3- ARKIN A.- A clinical and pathological study of PAN.- Am. J. of Path. 1930, 6, 401.
- 4- BACKMAN H.- Studies on periarteritis nodosa with special reference to cardiac and renal involvement and possible aetiological factors.  
Acta Medica Scandinavica, 1956, CLIV, 441-462.
- 5- BEQUIGNON R., VIAL G., LACAPERE J.- Contribution à l'étiologie de la PAN.- Rev. Rhum., Oct. 1960, 27, 410-2.
- 6- BEREGI E. et Al.- Immunofluorescence studies in experimental PAN in rabbits of different ages.  
- Gerontologia (Basel), 1963, 8 : 233-241.
- 7- BERTRAND I., MALLET R.- Néphro-encéphalopathie post-vaccinale avec lésions de PAN et de micro-angéite oblitérante.- Bull. & Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris 1959, 75, pp. 705-19.

- 8- DICKEL G.- Les maladies du collagène.- VIème Journée clinique et thérapeutique, Médecine et Hygiène 1955, Genève.
- 9- BORMAN M.C., GARVEY J., WELSH E.C., KOENIG R.R., POLCYN B.M.- Fatal fulminating necrotizing vasculitis in steroid treated rheumatoid arthritis.  
- Wisc. Med. J. 1959, 58, 557-60.
- 10- BRAUN L.- Periarthritis nodosa as a concomitant or sequel to allergic disease.- Med. Welt. 1963, 18 : 1905-9.
- 11- CAMPBELL W.G.Jr. and SANTOS BUCH C.A.- Widely distributed necrotizing arteritis induced in rabbits by experimental renal alterations. Relationship of the arterial lesions to perirenal inflammation.- Am. J. Path. 1959, 15 : 769-789.
- 12- CHINI V. et MALAGUZZI VALERI C.- Abstracts of papers third international congress of International Medicine, Stockholm, 1954.
- 13- CHURG J. and STRAUSS L.- Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarthritis nodosa.- Am. J. Path. 1951, 27 : 277-301.
- 14- CLARK E. and KAPLAN B.I.- Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man.- Arch. Pathol. 1937, 24, 458.
- 15- CROZIER J.A.- Thèse Paris, 1965.
- 17- CUTTS et coll.- Vascular lesions resembling polyarteritis nodosa in rats undergoing prolonged stimulation with oestrogens.- Brit. J. Exp. Path. 47, 401-4, Août 1966.
- 16- CRUCHAUD A., BOUVIER C.A. et HUMAIR L.- Les artérites nécrosantes par sensibilisation.- Schweiz. Medizin. Wochens. 1960, 11 : 258-265.

- 18- DEBIASE G. et FAZZINI P.F.- Istopatologia e limiti nosografici della periarterite nodosa.- Arch. de Vecchi Anat. Pat. 1961, 36 : 507-53.
- 19- DEBRE R., LEROUX R., LELONG M. et Melle GAUTHIER-VILLARS - Première observation française de PAN. - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1928, 52 : 165.
- 20- DEBRUX J.- Constitution et valeur immunologique de la substance fibrinoïde.- P. Med. 1958, 66: 220-221.
- 21- EHRSTROM M.C.- Acta Medica Scand. 1938, 94, 346.
- 22- FERRARI E.- Ueber polyarteritis acuta nodosa (sogennante periarteritis nodosa) uno ihre Beziehungen zur polymyositis und polynovritis acuta.- Beitz z. path. Anat. Vz allg. Path. 1903, 34 : 350-386.
- 23- GIARD P. et VERSTRAETE E.- La PAN - Etude clinique et pathogénique. Critères biologiques de la maladie.- Bull. Méd. 15 Avril 1954, pp:187-195.
- 24- GIRARD P., GALY P. et GRAISSE H.- Périartérite noueuse de Kussmaül. Manifestations pulmonaires et digestives.- Lyon Méd. 1948, 180, 46: 753-757.
- 25- J. GROCKE et coll.- Association between polyarteritis and Australia Antigen.- Lancet, n° 7684, vol. II, 1970, pp. 1149-1153.
- 26- GOLBLATT H.- Anatomical considerations of hypertension. In transactions of the fourth conference on factors regulating blood pressure.- February 23 and 24, 1950. - Edited by B.W. Zweijach and E. Schorr - New-York, Josiah Macy Foundation, 1951, pp. 11-44.
- 27- GOLDBERGER E.- Etiology and pathogenesis of syndromes associated with periarteritis nodosa

- lesion. A unified theory.- Am. J. Cardiol.  
1959, 3 : 656-667.
- 28- GRAVELEAU J.- La périartérite noueuse.- Cahiers  
coll. Méd. Hôp. Paris 14 : 839-848.
- 29- GRIFFITH et VURAL I.L.- Polyarteritis nodosa : a  
correlation of clinical and post-mortem findings  
in seventeen cases.- Circulation 1951, 3 : 481.
- 30- GRUBER G.B.- Zur Frage der Periarteritis nodosa.  
Virchows Arch. f. Path. Anat. 1925, 238 : 441-  
501.
- 31- GUILLAIN J.- Les angionécroses allergiques de  
la peau.- Thèse Paris, 1958.
- 32- HABIB R.- Aspects histologiques de la PAN : ses  
rapports avec les autres artérites nodulaires  
et les maladies du collagène.- Thèse Paris,  
1954.  
Analyse dans P.M. 1955, 63, n° 19, p. 379.
- 33- HABIB R.- Rapports entre la PAN, les autres arté-  
rites nodulaires et les maladies du collagène.  
- Annales de Médecine 1955, 56, 5 : 496-535.
- 34- HADIDA E.- La périartérite noueuse.-  
P.M. 1964, 72 : 1133-7.
- 35- HARRIS W. & FRIEDRICHS A.- The experimental pro-  
duction of periarteritis nodosa.- The J. of  
Exper. Med. 1922, 36, 2 : 219-235.
- 36- HARRIS H.W., LYNCH G.W. et O'HARE J.F.- Peri-  
arteritis nodosa.- Arch. Int. Med. 1939, 63:  
1163.
- 37- HAUN F.- Patho-histologische und experimentelle  
untersuch nugen über periarteritis nodosa.-  
Virchows Archiv. Path. Anat. 1920, 227 : 90-  
104.

- 38- HOPPS H. et WISSLER R.- The experimental production of generalised arteritis and periarteritis.  
- The J. of Lab. and Clin. Med. 1946, 31 : 939.
- 39- KIPKIE G.F.- Possible role of infection in the production of periarteritis nodosa in hypertensive Rabbits.- Arch. Path. 1950, 50 : 98-107.
- 40- KJEMS E.- On the influence of thyroid hormone on anaphylactic tissue reaction with special reference to periarteritis nodosa.- Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia 1952, 26 : 18-26.
- 41- KLEMPERER P.- The concept of collagen diseases in medicine.- Ann. Rev. Resp. Dis. 1961, 83 : 331-339.
- 42- KLINE B.S. and YOUNG A.M.- Cases of reversible and irreversible allergic inflammation.- Mouv. Allergy 1934, 35, 6, 258.
- 43- KUSSMAUL A. et MAIER R.- Ueber eine biochemisch nicht beschriebene eigenthümliche und rapid fortschreitende allergische und toxische Nephropathie.- Deutsche Arch. Klin. Med. 1866, 1 : 484-513.
- 44- LAMBERT P.- Contribution à l'étude de la périarterite noueuse.- Thèse Paris, 1956.
- 45- MAC COMBS, ROBERT P.- The clinical differentiation of "allergic vasculitis from periarteritis nodosa".- Intern. Arch. of Allergy and Applied Immunology, 1958, 12 : 98-105.
- 46- MANGAKIS - La PAN, étude expérimentale, essai d'interprétation pathogénique.- Sem. Hôp. 1949, 24 : 1023.
- 47- MARINE D. et BAUMAN E.J.- Periarteritis nodosa like lesions in rats fed thiouracil.- Arch. of Path. 1945, 39 : 325.

- 48- MARINESCO G., PAULIAN D. et DRAGANESCU S.- Contribution à l'étude de la maladie de Kussmaul (P. A.N.) - P. Med. 1923, 91 : 944-952.
- 49- MARMONT A.- La panartérite nodosa dans A.LUNEDI. Sulle cosiddette "malattie del collagene" (Mesenchimopathie reattive diffuse). Attidei Congr. della Soc. It. di Med. Int., 52° Cong., L. Pozzi éd., Roma, 1951, pp. 467-552.
- 50- MORE R.H. and MAC LEAN C.R.- Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive injection of horse serum.- Am. J. Path. 1949, 25 : 413-445.
- 51- MOSKOWITZ R.W. et al.- Histopathologic classification of periarteritis nodosa : a study of 56 cases confirmed at necropsy.- Proc. Mayo-Clin. 1963, 38 : 345-57.
- 52- MOWREY F.M. et LUNDBERG E.A.- The clinical manifestations of essential polyarteritis (P.A.N.) with emphasis on the hepatic manifestations.- Ann. Int. Med. 1954, 40 : 1145.
- 53- NICAUD P.- La P.A.N., Maladie de Kussmaul.- 1946 - 1 vol., Masson et Cie, édit., Paris.
- 54- NICAUD J. et LAFFITE - Périartérite noueuse. Reprise évolutive.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1943, 22.
- 55- NUZUM J.W.Jr. et NUZUM J.W.Sr.- Polyarteritis nodosa : Statistical review of 175 cases from the literature and report of a "typical" case.- Arch. Int. Med. 1954, 94 : 942-955.
- 56- PASSELECQ - L'Eosinophilie au cours de la P.A.N.: sa valeur clinique, diagnostique et pathogénique.- Thèse Paris, 1953.
- 57 - PETERS G.A., MOSKOWITZ R.W., PRICKMAN L.E., CARRYER H.M.- Fatal necrotizing angiitis asso-

ciated with hypersensitivity to penicillin and iodides.- J. Allergy 1960, 31 : 455-67.

- 58 - PIERRE-BOURGEOIS, ROGE J., MARTIN E., DESCAMPS J.-  
Périartérites noueuses à manifestations respiratoires et vésiculaires.- Sem. Hôp. Paris, 1961, 1-37 : 81-90.
- 59 - RACKEMANN E.M. and GREENE J.D.- Periarteritis nodosa and asthma.- Tr. Ass. Am. Phys. 1939, 54, 112.
- 60 - REVUE LYONNAISE DE MEDECINE - La périartérite noueuse.- Mars 1958, VII, n° 6.
- 61 - REVUE DU PRATICIEN - La périartérite noueuse.- R.P., 1er Novembre 1958.
- 62 - RICH A.R.- The role of hypersensitivity in PAN as indicated by seven cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy.- Bull. of Johns Hopkins Hosp. 1942, 71 : 123.
- 63 - RICH A.R. et GREGORY J.E.- The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity.- Bull. Johns Hopkins Hosp. 1943, 72 : 68-82.
- 64 - RICH A.R. - A additional evidence of the role of hypersensitivity in the etiology of PAN.- Bull. of John Hopkins Hosp. 1945, 77 : 43.
- 65 - RICH A.R.- Studies in hypersensitivity.- Canad. M.A.J. 1950, 78 : 163-170.
- 66 - ROGE J., E. MARTIN, J.A. CROZIER, PIERRE BOURGEOIS - Le sérum de PAN en poussée permet-il de reproduire expérimentalement les lésions caractéristiques de cette affection.- Semaine des Hôpitaux, n° 53, tome 41, Déc. 1965, pp. 3087-3097.
- 67 - ROSE M.H., LITMAN D. et HOUGHTON J.- Polyarte-

- ritis nodosa : a clinical and pathological study and report of six cases.- Ann. Int. Med. 1950, 32 : 1114.
- 68 - ROSE G.A. et SPENCER - Polyarteritis nodosa.- Quart. J. Med. 1957, 26 : 43-81.
- 69 - ROSKAM J.- Périartérite noueuse et syndromes apparentés ou "angéites allergeïdes disséminées".- Sem. Hôp. Paris, 1953, 79 : 4184-4189.
- 70 - ROUX J.C.- Les symptômes digestifs de la périartérite noueuse.- Arch. des Mal. App. Dig. et des Mal. de la Nutrition, 1939, 29, 3 : 312.
- 71 - SARRUT S. et NEZELOF - Une complication de la thérapeutique I.V. : l'artérite pulmonaire macrophagique à cellules géantes.- Presse Méd. 1960, 68, 10 : 375-377.
- 72 - SELYE H. et PENTZ E.J.- Pathogenetical correlations between periarteritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions (role of adrenal cortex).- Canad. M.A.J. 1943, 49 : 264-272.
- 73 - SELYE H.- Role of somatotrophic Hormone in the production of Malignant Nephrosclerosis, Periarteritis Nodosa and Hypertensive Disease.- Brit. M.J. 1951, 1 : 263-270.
- 74 - SELYE H. et BOIS P.- Production hormonale de néphrosclérose et de PAN chez le primate.- Brit. M.J. 1957, 50, 12, 183.
- 75 - SELYE H. et AL.- Experimental production of a selectively hepatic periarteritis nodosa.- Angiology, 1964, 15 : 184-7.
- 76 - SELZER G. et HORWITZ M.- Polyarteritis nodosa: pathological and clinical features with report of seven cases.- South Africa M. J. 1949, 23 : 8-19.

- 77 - SKRIVANELLI N. et SVEL - Contribution à l'étude de la pathogénie de la P.A.N.- Arch. Franç. de Pédiatrie, 1955, 12 : 629-640.
- 78 - SIGG - Periarteritis Nodosa from repeated inhalation of *Mansonella Altissima* dust.- Med. Klin. 63 : 1765-6 passim, 1 Nov. 1968.
- 79 - SIGUIER F.- Les maladies vedettes.- 1957 - 1 vol. - Masson, Paris.
- 80 - SINGER - La périartérite noueuse et ses manifestations abdominales aiguës.- Arch. of Inter. Med. 1937, 39, 6.
- 81 - SMITH C.C., ZEEK P.M. et MAC GUIRE J.- Periarteritis nodosa in experimental hypertensive rats and dogs.- Am. J. Path. 1944, 20 : 721-735.
- 82 - SMITH C.C., ZEEK P.M.- The role of various factors in the aetiology of PAN in experimental animals.- Am. J. of Path. 1947, 23, 147.
- 83 - SMYTH C.J. et GUM O.B.- Vasculitis, Mast cells and the collagen disease.- Arth. and Rheumat. 1961, 4 : 1-17.
- 84 - SPIEGEL - Polyarteritis nodosa.- Arch. of Int. Med. 1936, 58 : 293.
- 85 - STAROBINSKI et SIRMAN J.H.- Periarteritis nodosa and macroglobulinemia.- Schweiz. Med. Wschr. 1963, 93 : 669-75.
- 86 - STEFANINI M. et MEDNICOV I.B.- Demonstration of antivessel agents in serum of patients with anaphylactoid purpura and periarteritis nodosa. - Forty sixth Annual Meeting of the American Soc. for clinic Investigations, 1954 - Atlantic City.
- 87 - SYMMERS W.- The occurrence of angiitis and of other generalized diseases of connective tissues.

- as a consequence of the administration of drugs.  
- Proc. Roy. Soc. Med. 1962, 55 : 20-28.
- 88 - TAUBNER A.- On the differential diagnosis between periarteritis nodosa and disseminated lupus erythematosus.- München Med. Wschr. 1964, 106 : 114-8.
- 89 - THIERS H.- Syndrome cliniquement apparenté à la périartérite noueuse, mais de pathogénie allergique démontrée par un phénomène de Sonarelli-Schwartzmann.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, N° 32-33 : 823-826.
- 90 - THIERS H.- Etudes cliniques, expérimentales et thérapeutiques sur l'allergie.
- 91 - TURIAF H., MARLAND P. et MOREAU L.- Les formes viscérales des collagénoses.- Congrès français de Médecine, 31ème Session, 1957 - 1 vol., Masson, Paris.
- 92 - VAUBEL E.- Die Eiweissüberempfindlichkeit (Geweishyperergie) des bindegewebes.- Ziegel Beitz, 1932, 83, 375.
- 93 - WHITE F.N. et al.-
- 94 - TOMSIKOVA - Antibody formation and allergic necrotising arteriolitis in skin tests following inhalation of fringal spores.- Med. Mschr. 23 : 276-82, Juin 1969.
- 95 - YUST et coll.- A cytotoxic serum factor in polyarteritis nodosa and related conditions.- Amer. J. Med. 48 : 472-6, Avril 1970.
- 96 - VOORHORST R. et coll.- The house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and the Allergen it produces. Identity with the house dust allergen.- Journal Allergy, Juin 1967, pp. 325-339.

- 87 - ZEEK P.M., SMITH C.C. et WHEETER C.C.- Studies on periarteritis nodosa, differentiation between lesions of periarteritis nodosa and hypersensitivity.- Am. J. Med. 1948, 24 : 889-917.
- 98 - ZEEK P.M.- Periarteritis nodosa. A critical review.- Am. J. Clin. Path. 1952, 22 : 777-790.
- 99 - ZEEK P.M.- Periarteritis nodosa and other formes of necrotizing angiitis.- New-England J. Med. 1953, 248 : 764-772.
-





